

EINFLUSS DES EXTRAVASKULÄREN LUNGENWASSERS AUF  
DIE HERZZEITVOLUMENMESSUNG MIT DER  
TRANSPULMONALEN THERMODILUTION

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Thomas Pohl**

**geboren am 7. Juli 1982 in Oelsnitz / Vogtland**

### **Gutachter**

- 1. Prof. Dr. Michael Bauer, Universitätsklinikum Jena**
- 2. PD Dr. Dr. Markus Ferrari, Universitätsklinikum Jena**
- 3. Prof. Dr. Daniel Reuter, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 1. März 2011**

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
C [mg/l]	Konzentration
EKG	Elektrokardiogramm
EVLW [ml]	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI [ml/kg]	Extravaskulärer Lungenwasserindex
F	French (entspricht Charrière = 1/3 mm)
GEDV [ml]	Globales enddiastolisches Volumen
HI [l/min/m <sup>2</sup> ]	Herzindex
HZV [l/min]	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün
ITBV [ml]	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV [ml]	Intrathorakales Thermovolumen
KG [kg]	Körpergewicht
mtt [sec]	mittlere Durchgangszeit (mean transit time)
PA	Pulmonalarterielle Thermodilution
PAOD [mmHg]	Pulmonalarterieller Okklusionsdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PBV [ml]	Pulmonales Blutvolumen
SAPS II	New Simplified Acute Physiology Score
t [sec]	Zeit
TD	Transpulmonale Thermodilution
TFD	Transpulmonale Thermo-Farbstoffdilution
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TPID	Transpulmonale Indikatordilution
ZVD [mmHg]	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

# Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	4
2	Einleitung	6
2.1	Messung des Herzzeitvolumens	7
2.1.1	Pulmonalarterielle Thermodilution	9
2.1.2	Transpulmonale Thermodilution	11
2.2	Extravaskuläres Lungenwasser	13
2.2.1	Transpulmonale Thermo-Farbstoffdilution	14
3	Ziele der Arbeit	18
4	Patienten und Methoden	19
4.1	Patienten	19
4.2	Methoden und Datengewinnung	19
4.3	Statistische Auswertung	20
5	Ergebnisse	21
5.1	Statistische Analyse aller 572 Messreihen	21
5.3	Korrelation zwischen Herzindex und extravaskulärem Lungenwasser	27
6	Diskussion	28
7	Schlussfolgerungen	34
8	Literaturverzeichnis	35
9	Anhang	41
9.1	Publikation und Präsentationen	41
9.2	Danksagung	43
9.3	Ehrenwörtliche Erklärung	44

# 1 Zusammenfassung

## Hintergrund:

Die transpulmonale Thermo-Farbstoffdilution hat sich in der Klinik als Methode für das erweiterte hämodynamische Monitoring etabliert. Sie ermöglicht auch ohne den bisher üblichen Einsatz eines Pulmonalarterienkatheters die Überwachung des kardiozirkulatorischen Zustands kritisch kranker Patienten und eine gezielte Volumentherapie bzw. den kontrollierten Einsatz vasoaktiver Substanzen.

Die Messung basiert dabei auf der zentralvenösen Injektion zweier Indikatoren - Kälte und Farbstoff - in Form gekühlter Indocyaningrün-Lösung. Die Verdünnungskurven der Indikatoren werden anschließend nach Passage des rechten Herzens, der Lungenstrombahn und des linken Herzens in der Aorta aufgezeichnet. Bei dieser Methode wird das Herzzeitvolumen allein aus der Kälteverdünnung (transpulmonale Thermodilution) ermittelt. Im Gegensatz zum Farbstoff verbleibt der Indikator Kälte dabei jedoch nicht vollständig intravasal, sondern verteilt sich auch in gefäßangrenzenden Geweben, vor allem wenn diese einen hohen Wassergehalt aufweisen. Somit könnte es bei einem Lungenödem durch die starke Zunahme des Kälteverteilungsvolumens zu einem relevanten Verlust des Indikators in den Lungen kommen. Dies würde mit einer Überschätzung des transpulmonal ermittelten Herzzeitvolumens einhergehen und damit die Genauigkeit der transpulmonalen Thermodilution in der klinischen Anwendung beeinträchtigen.

## Ziel der Arbeit:

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des extravaskulären Lungenwassers auf die Herzzeitvolumenmessung durch transpulmonale Thermodilution bei kritisch kranken Patienten untersucht.

## Patienten und Methodik:

Es wurden die Daten von 57 Patienten (38 Männer, 19 Frauen; Alter 18-79 Jahre, im Mittel  $56 \pm 15$  Jahre) retrospektiv ausgewertet, die aufgrund von Sepsis oder multiplem Organversagen, ARDS, Polytrauma und postoperativ mittels transpulmonaler Thermo-Farbstoffdilution und pulmonalarterieller Thermodilution

kreislaufüberwacht wurden. Alle Patienten waren maschinell beatmet, sediert und erhielten sowohl einen Pulmonalarterienkatheter als auch einen Thermo-Farbstoffkatheter, der über einen femoralarteriellen Zugang in der infradiaphragmalen Aorta platziert wurde. Beide Katheter wurden an das gleiche Computersystem (COLD-Z021, Pulsion Medical Systems, München) angeschlossen. Die insgesamt 572 Messreihen erfolgten mit beiden Kathetern simultan und mit dem gleichen Indikatorbolus. Es wurden jeweils dreimal 15-17 ml einer 2%-igen gekühlten (4-6°C) Indocyaningrün-Lösung zentralvenös injiziert. Die Injektionen erfolgten manuell und atemzyklusunabhängig. Die aus pulmonalarterieller und transpulmonaler Thermodilution ermittelten Herzindex-Differenzen wurden mit dem jeweiligen extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) korreliert, der zeitgleich durch transpulmonale Thermo-Farbstoffdilution bestimmt wurde.

#### Ergebnisse:

In der Analyse der 572 Messreihen zeigte sich über einen EVLWI-Bereich von 0,0-46,6 ml/kg keine Korrelation zwischen den transpulmonal und pulmonalarteriell ermittelten Herzindex-Differenzen und dem EVLWI ( $n=572$ ,  $r=0,01$ ,  $p=0,76$ ). Auch bei Betrachtung der nur jeweils ersten Messreihe eines jeden Patienten bestätigte sich dieses Ergebnis ( $n=57$ ,  $r=0,08$ ,  $p=0,56$ ).

#### Schlussfolgerungen und Diskussion:

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die transpulmonale Herzzeitvolumenmessung bei kritisch kranken Patienten nicht durch das extravaskuläre Lungenwasser beeinflusst wird. Die transpulmonal ermittelten Herzindices überschätzen die pulmonalarterielle Messung um zirka 4% - jedoch konstant und unabhängig vom EVLWI. Somit wird die Annahme unterstützt, dass der im Rahmen der transpulmonalen Thermodilution bisher diskutierte Indikatorverlust überschätzt wird und sein Einfluss klinisch nicht relevant ist.

Anzumerken bleibt jedoch, dass die Studie retrospektiv erfolgte und nur eine geringe Zahl an Patienten mit hohen EVLWI-Werten ( $>20$  ml/kg) in die Studie eingeschlossen werden konnte. Zur definitiven Klärung der Fragestellung bedarf es demnach weiterer größerer Studien.

## 2 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten haben sich in der Medizin die Möglichkeiten der Kreislaufdiagnostik weiterentwickelt. Vor allem in der Intensivmedizin können durch das so genannte hämodynamische Monitoring - d.h. Überwachung wichtiger Kreislaufparameter - potentiell gefährliche Situationen frühzeitig erkannt („safety monitoring“) und die Therapie gezielter an die individuelle Situation des Patienten angepasst werden („physiologic monitoring“). Standardmäßig werden die Patienten hierbei mit nichtinvasiver arterieller Blutdruckmessung, EKG-Aufzeichnung und Messung der Sauerstoffsättigung (Pulsoximetrie) apparativ überwacht. In Kombination mit einer fundierten klinischen Untersuchung ist hiermit eine Beurteilung des kardiozirkulatorischen Zustands bei einem Großteil der Patienten ausreichend möglich.

In bestimmten Situationen ist aber die tatsächliche Herz-Kreislaufsituation mit diesen Mitteln auch für erfahrene Ärzte nur schwer einzuschätzen. Hierzu zählen u.a. Schockzustände, schwere kardiale Insuffizienz, schwere respiratorische Insuffizienz (ARDS) sowie Polytraumata und Transplantationen von Herz, Lunge oder Leber (Eisenberg et al. 1984, Mimoz et al. 1994). Beispielhaft kann dies an der Blutdruckmessung verdeutlicht werden. In den meisten klinischen Situationen ist die Annahme sicherlich gerechtfertigt, dass bei normalem Blutdruckverhalten auch ein ausreichender Blutfluss erreicht wird und dementsprechend die Versorgung aller Organsysteme mit den notwendigen Substraten - insbesondere Sauerstoff - gewährleistet ist. Jedoch kann in den zuvor genannten Situationen ein kritisch reduzierter Blutfluss durch Erhöhung des Gefäßwiderstandes trotzdem anscheinend normale Blutdruckwerte ergeben und durch Fehleinschätzung der Kreislaufsituation eine adäquate Therapie erschweren.

In diesen Fällen leistet das erweiterte hämodynamische Monitoring wertvolle Hilfe. Unter diesem Begriff sind invasive Messverfahren zusammengefasst, die beispielsweise durch die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK), Platzierung eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) bzw. anderweitiger Kathetersysteme oder die Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) ermöglicht werden. So können dann zum Beispiel durch

Indikatordilutionsmessungen zusätzliche Kreislaufparameter bestimmt werden, die u.a. sehr genaue Aussagen zu Herzzeitvolumen, Vorlast und Nachlast zulassen.

Die Kenntnis des Herzzeitvolumens als wichtige Einflussgröße des systemischen Sauerstoffangebots ermöglicht eine individuell genau abgestimmte Volumentherapie und Einsatz vasoaktiver Substanzen.

Weiterhin sind mit der indikatordilutionsgestützten Ermittlung des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) wesentlich genauere Rückschlüsse über das Vorliegen und das Ausmaß eines Lungenödems möglich, denn das EVLW erwies sich in der Lungenödemdiagnostik als sensitiver und spezifischer als Thoraxröntgen oder die Bestimmung von Oxygenierungsindizes (Halperin et al. 1985, Baudendistel et al. 1982). Die Kenntnis über das Ausmaß eines Lungenödems ist beispielsweise bei Patienten mit kapillärem Leck von entscheidenden Vorteil, denn gerade hier wird die Steuerung der Volumentherapie oft zum Balanceakt zwischen der Vermeidung eines Lungenödems und dem Erhalt eines adäquaten intravasalen Volumens mit ausreichender regionaler Organperfusion. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Therapieoptimierung mittels EVLW-Monitoring die Dauer der künstlichen Beatmung und die Liegezeit der Patienten auf der Intensivstation verkürzt werden kann (Mitchell et al. 1992, Eisenberg et al. 1987).

Nachfolgend soll auf die verschiedenen Indikatordilutionsverfahren zur Messung des Herzzeitvolumens und des extravaskulären Lungenwassers genauer eingegangen werden.

## 2.1 Messung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen ist definiert als das Blutvolumen, welches in einer vorgegebenen Zeit vom Herz durch den Blutkreislauf gepumpt wird. Es ist somit ein Maß für die Pumpleistung des Herzens. Normwerte für das Herzzeitvolumen eines Erwachsenen schwanken je nach Literatur und werden meist im Bereich zwischen 4,5 bis 5 l/min angegeben. Zum besseren interindividuellen Vergleich kann die Angabe als Herzindex (HI) erfolgen, indem das Herzzeitvolumen nach



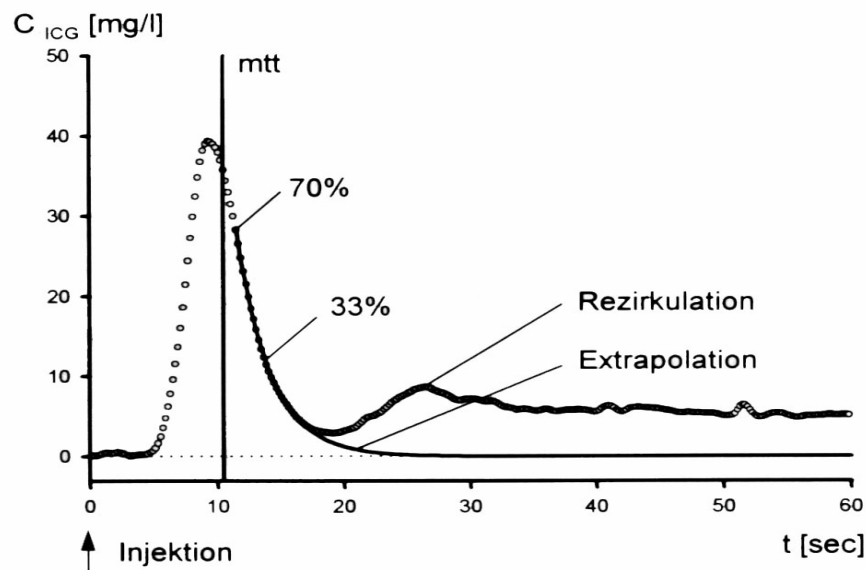
der Körperoberfläche indiziert wird. Normwerte für den Herzindex liegen im Bereich zwischen 2,5 und 4 l/min/m<sup>2</sup>.

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens ist in der Intensivmedizin von großer Bedeutung, da aus ihm wichtige Parameter wie Gefäßwiderstand, Schlagvolumen und globales Sauerstoffangebot errechnet werden können. Diese Parameter lassen genauere Rückschlüsse auf den kardiozirkulatorischen Zustand eines Patienten zu und ermöglichen somit eine individuell gesteuerte Therapie mit dem Ziel der Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Organdurchblutung und Organfunktion.

Allerdings gibt es bis heute noch kein Verfahren zur direkten Herzzeitvolumenmessung am Patienten und hinreichend genaue indirekte Verfahren sind zumeist kompliziert und aufwendig. In der klinischen Praxis finden vorrangig zwei Verfahren Anwendung. Zum einen die transthorakale oder auch transösophageale Echokardiographie, in der das Schlagvolumen aus Ventrikelvolumen und der Ejektionsfraktion abgeschätzt werden kann. Zum anderen ermöglichen kathetergestützte Indikatorverdünnungsverfahren eine sehr genaue Bestimmung des Herzzeitvolumens.

Das Prinzip der Flussmessung durch Indikatorverdünnung beruht darauf, dass ein Indikator in den Blutkreislauf eingebracht wird und sich dort durch Diffusion gleichmäßig verteilt. Sein Konzentrationskurvenverlauf kann anschließend an einem stromabwärts gelegenen Messort erfasst werden. Nachdem dort die maximale Indikatorkonzentration erreicht ist, ergibt sich nachfolgend durch zunehmende Verdünnung in Abhängigkeit von Fluss, der Entfernung vom Injektionsort und der Zeit ein weniger steiler, typischerweise monoexponentieller Abfall der Indikatorkonzentration. So entsteht bei Aufzeichnung der Indikatorkonzentration am Messort über die Zeit eine Indikatordilutionskurve mit ihrer charakteristischen Form (Abb. 1). Da der Indikator nach dem ersten Durchlauf im Blutkreislauf häufig nicht vollständig eliminiert wird, zeigen sich als Folge der Rezirkulation typischerweise zusätzliche kleinere Konzentrationsgipfel. Diese Rezirkulationsartefakte müssen durch monoexponentielle Extrapolation eliminiert werden, so dass nur die erste Passage des Indikators - die so genannte Primärkurve - in die Berechnung des Blutflusses eingeht. Dabei wird bei der Herzzeitvolumenmessung idealerweise davon ausgegangen, dass der Indikator

zwischen Injektionsort und stromabwärts gelegenen Messpunkt weder verloren geht, noch produziert wird. In diesem Fall ist die Fläche unter der Dilutionskurve nach schneller intravasaler Injektion des Indikators nur vom Blutfluss und der applizierten Indikatormenge abhängig. Über diesen Zusammenhang lässt sich - wie bereits 1932 von Stewart-Hamilton beschrieben - das Herzzeitvolumen aus dem Quotienten von Indikatormenge und der Fläche unter der Dilutionskurve berechnen.



**Abb. 1:** Typische Indikatordilutionskurve mit Rezirkulationsartefakten und Extrapolation der Primärkurve.  $C_{ICG}$ = Indikatorkonzentration, mtt= mittlere Durchgangszeit,  $t$ =Zeit.

### 2.1.1 Pulmonalarterielle Thermodilution

Das bis heute klinisch am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens ist die pulmonalarterielle Thermodilution (PA) mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters (PAK) (Harke 1999). Dieser Katheter wurde 1970 von Swan und Ganz et al. klinisch eingeführt (Swan et al. 1970). Der PAK wird mit Hilfe eines an der Spitze angebrachten Ballons über das rechte Herz in die Lungenstrombahn eingeschwenkt.

Zur pulmonalarteriellen Thermodilutionsmessung wird über ihn der Indikator, meist kalte Kochsalzlösung, zentralvenös appliziert und die resultierende Bluttemperaturveränderung in der Pulmonalarterie mittels eines in der Katheterspitze integrierten Thermistors in Form einer Thermodilutionskurve aufgezeichnet. Das Herzzeitvolumen wird wie oben bereits beschrieben nach dem Stewart-Hamilton-Verfahren aus dem Quotienten von applizierter Kältemenge ( $m_o$ ) und der Fläche unter der primären Thermodilutionskurve berechnet:

$$(Gleichung 1) \quad HZV = \frac{m_o \cdot k_{Inj}}{\int -\Delta T(t) dt}$$

Die applizierte Kältemenge  $m_o$  ergibt sich aus dem Produkt der Differenzen von Blut- und Injektattemperatur ( $T_{Blut} - T_{Inj}$ ) sowie Indikatorvolumen ( $V_{Inj}$ ) und Kathetertotraum ( $V_{Tot}$ ):

$$(Gleichung 2) \quad m_o = (T_{Blut} - T_{Inj}) \cdot (V_{Inj} - V_{Tot})$$

Die Injektionskonstante  $k_{Inj}$  berücksichtigt die Unterschiede der Dichte und der spezifischen Wärmekapazität des jeweiligen Injektats und des Blutes.

Aus den Gleichungen 1 und 2 ist ersichtlich, dass die Messgenauigkeit zunimmt, je größer die Temperaturdifferenz zwischen Blut und Injektat und je höher das Injektatvolumen ist.

Entsprechend der Gleichung 1 ergibt eine geringe Temperaturänderung am Thermistor ein hohes Herzzeitvolumen und umgekehrt. Zu einem falsch zu hoch gemessenen Herzzeitvolumen führt daher jede Form des Indikatorverlustes, beispielsweise durch versehentlich zu gering appliziertes Injektatvolumen, Undichtigkeit an der Verbindungsstelle zwischen Spritze und Katheteranschluss, Vorliegen eines intrakardialen Rechts-Links-Shunts oder höhergradige Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienzen (Schwuchow und Greim 2006).

In neuerer Zeit wurde jedoch auch Kritik am Einsatz des Pulmonalarterienkatheters zur Herzzeitvolumenmessung geäußert (Sakka et al. 2000a). Der Grund dafür liegt in der relativ hohen Invasivität des Verfahrens, da der PAK über den rechten Vorhof, die Trikuspidalklappe, den rechten Ventrikel

und die Pulmonalklappe in die Pulmonalarterie eingeschwenkt werden muss und geraume Zeit im schlagenden rechten Herzen verbleibt. Sowohl die Applikation als auch der Verbleib des Katheters sind mit Komplikationen verbunden. Hierzu zählen u.a. supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Knotenbildung des Katheters intravasal oder intrakardial, Klappenschädigungen, Endokarditis oder Thrombenbildung (American society of anaesthesiologists task force on pulmonary artery catheterisation 1993, Spiegel 1996). Karakaya et al. berichteten sogar über den Fall einer Perforation des rechten Ventrikels (Karakaya et al. 1999).

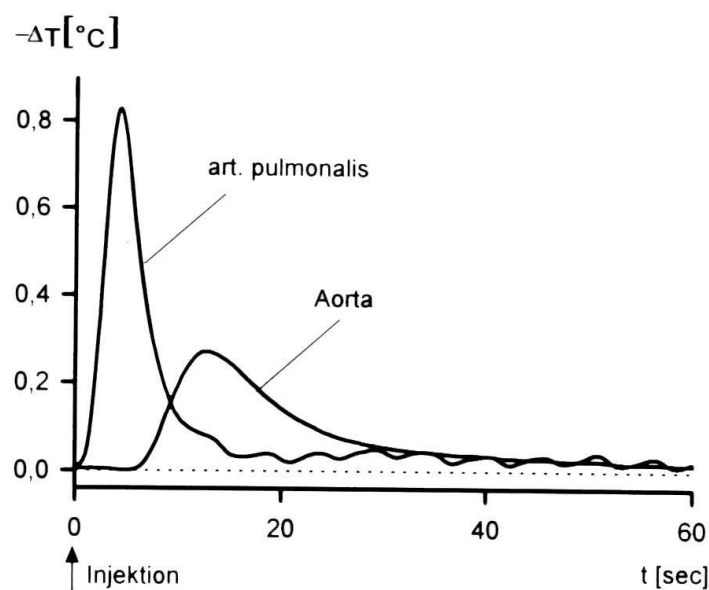
### **2.1.2 Transpulmonale Thermodilution**

Im Gegensatz zur Thermodilutionsmessung mittels Pulmonalarterienkatheter erfolgt die Indikator dilutionsmessung bei der transpulmonalen Thermodilution (TD) üblicherweise in der Aorta descendens. Der Indikator passiert somit vor der Messung zusätzlich die Lungenstrombahn und das linke Herz. Die Thermistorsonde wird dabei über eine femoralarterielle Schleuse eingeführt und infradiaphragmal in der Aorta platziert. Anhand der dort gemessenen Verdünnungskurve des Indikators Kälte, der zuvor in Form gekühlter Kochsalzlösung über einen zentralvenösen Katheter appliziert wurde, kann das Herzzeitvolumen ebenso nach dem oben bereits aufgeführten Stewart-Hamilton-Verfahren bestimmt werden.

Die transpulmonale Thermodilution wird als weniger invasiv diskutiert, da dabei kein Pulmonalarterienkatheter über das rechte Herz in die Pulmonalarterie eingeschwenkt werden muss und somit die potentiellen Komplikationen des PAK entfallen. Die aortale Aufzeichnung der Thermodilutionskurve führt allerdings durch die größere Entfernung zwischen der Kältebolusapplikation und dem Thermistor sowie eine längere Durchmischungszeit des Indikators mit dem Blut zu einer prolongierten Messkurve mit geringerer Amplitude (Abb.2). Dadurch ist das Signal-Rausch-Verhältnis schlechter (Spiegel et al. 1996). Die TD ist somit im Vergleich zur pulmonalarteriellen Messung anfälliger gegenüber Rezirkulationsartefakten und spontanen Temperaturschwankungen, z.B. durch

rasch einlaufende Infusionen. Ebenfalls wird eine Zunahme der Indikatorverluste diskutiert, die zu einer Abnahme der Fläche unter der Thermodilutionskurve führen würde und folglich mit einer fälschlich zu hohen Bestimmung des Herzzeitvolumens einherginge (Schwuchow und Greim 2006).

Die gleichen Faktoren bedingen jedoch auch eine geringere Abhängigkeit von kurzfristigen physiologischen Herzzeitvolumenänderungen. So führen die respiratorischen Einflüsse auf das Herzzeitvolumen nicht wie bei der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmessung zu teils erheblichen Abweichungen (Jansen et al. 1990), sie werden vielmehr bei der aortalen Aufzeichnung durch die etwas längere Durchmischungszeit schon während einer Messung gemittelt (Spiegel und Hoeft 1998).



**Abb. 2:** Eine pulmonalarterielle und transpulmonale (aortale) Thermodilutionskurve im Vergleich.  $\Delta T$ =Temperaturdifferenz am Messort,  $t$ =Zeit.

## 2.2 Extravaskuläres Lungenwasser

Bei kritisch kranken Patienten wird die Therapie häufig durch ein Lungenödem mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz erschwert. Es ist ein größtenteils akutes, in manchen Fällen aber auch subakutes oder chronisches Krankheitsbild, das mit einer Vermehrung seröser Flüssigkeit in den Alveolen und im interstitiellen Lungengewebe einhergeht. Beim Lungenödem wird dabei ursächlich zwischen kardialen und nichtkardialen Lungenödem unterschieden.

Das kardiale Lungenödem entsteht bei dekompensierter Linksherzinsuffizienz mit Rückwärtsversagen und damit einhergehendem Rückstau des Blutes in die Lungengefäße. Durch den dabei konsekutiv erhöhten intravasalen Druck kommt es zur Transsudation seröser Flüssigkeit in das Lungeninterstitium und später auch in die Alveolen. Eine iatrogene Volumenüberladung kann zur gleichen Problematik führen.

Im Gegensatz dazu liegt beim nichtkardialen Lungenödem eine entzündliche Reaktion der Lunge und ihrer Gefäße zu Grunde. Hier steht eine entzündliche Permeabilitätssteigerung der Lungenkapillaren im Vordergrund, die über den nachfolgenden Flüssigkeitseinstrom in Interstitium und Alveolen sowie die Aktivierung weiterer Entzündungskaskaden letztendlich zur Zerstörung des intraalveolären Surfactant mit nachfolgender Bildung von Mikroatelektasen führt. Das resultierende akut lebensbedrohliche Krankheitsbild wird als „acute respiratory distress syndrom“ (ARDS) bezeichnet – im Deutschen auch akutes progressives Lungenversagen oder Schocklunge genannt. Ursächlich können u.a. eine systemische Entzündungsreaktion bzw. Sepsis, schwere Verbrennungen oder direkte Lungenschäden durch Pneumonie, Aspiration oder ein Inhalationstrauma vorliegen.

In der klinischen Praxis erfolgt häufig eine eher qualitative Abschätzung eines vorliegenden Lungenödems durch klinische Untersuchung (u.a. Auskultation) und Lungenröntgen. Ebenso können Oxigenierungsindices als Anhaltspunkt dienen.

Viel genauer lässt sich ein Lungenödem jedoch über den Wassergehalt der Lunge quantifizieren. Die entsprechende Messgröße wird als extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) bezeichnet. Für den interindividuellen Vergleich erfolgt die Angabe häufig als extravaskulärer Lungenwasserindex (EVLWI). Dieser entspricht

dem extravaskulären Lungenwasser bezogen auf das Körpergewicht. Der Normalwert für den extravaskulären Lungenwasserindex liegt je nach Literatur etwa zwischen 3 und 7 ml/kg KG (Lewis et al. 1982). Werte über 8 ml/kg gelten als Kriterium für das Vorliegen eines Lungenödems. Bongard et al. konnten zeigen, dass anhand des EVLW ein pulmonales Ödem unabhängig vom Pathomechanismus gut quantifiziert werden kann (Bongard et al. 1984).

Es besteht eine direkte Beziehung zwischen der Ausprägung eines Lungenödems und der Prognose für den Patienten. Mit zunehmendem Wert des EVLW kann eine Steigerung der Mortalität bis über 70% beobachtet werden (Sturm 1990).

Als Referenz für die Ermittlung des extravaskulären Lungenwassers gilt die Gravimetrie. Dabei wird der Wassergehalt der Lunge postmortal aus der Differenz von Nass- und Trockengewicht bestimmt. In vivo ist aber eine Messung mittels transpulmonaler Thermo-Farbstoffdilution möglich, die im Vergleich zur Gravimetrie hinreichend genaue Ergebnisse liefert (Sturm 1990, Colmenero-Ruiz et al. 1997).

### **2.2.1 Transpulmonale Thermo-Farbstoffdilution**

Mit der transpulmonalen Thermo-Farbstoffdilution (TFD) können durch Verwendung kombinierter Fiberoptik-Thermistor-Katheter neben dem Herzzeitvolumen auch weitere wertvolle Informationen über die Kreislagsituation des Patienten gewonnen werden. Durch den gleichzeitigen Einsatz von zwei Indikatoren - Kälte und Farbstoff - können zusätzlich u.a. das extravaskuläre Lungenwasser und das intrathorakale Blutvolumen ermittelt werden. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) lässt Rückschlüsse auf die kardiale Vorlast zu. Im Vergleich zur Vorlastschätzung durch kardiale Füllungsdrücke konnte in mehreren Studien die Überlegenheit der ITBV-gestützten Vorlastermittlung gezeigt werden (Lichtwarck-Aschoff et al. 1992, Sakka et al. 1999a, Gödje et al. 1998).

Bei der transpulmonalen Thermo-Farbstoffdilution wird ein gekühlter Farbstoff als Bolus zentralvenös injiziert. Der verwendete Farbstoff Indocyaningrün (ICG) bindet sich nach Injektion unmittelbar an nichtdiffusible Plasmaproteine. Indocyaningrün

ist somit ein rein intravasaler Indikator - im Gegensatz zum Indikator Kälte, der sich über Diffusion und Konvektion auch extravasal verteilt.

Anhand der in der Aorta aufgezeichneten Verdünnungskurven der Indikatoren Indocyaningrün und Kälte können aus den extrapolierten Primärkurven die mittleren Durchgangszeiten (mean transit time, mtt) beider Indikatoren bestimmt werden. Das Produkt aus dem Blutfluss (entspricht dem Herzzeitvolumen) und der mittleren Durchgangszeit von Indocyaningrün ( $mtt_{ICGAorta}$ ) ergibt das vom Farbstoff durchlaufene Blutvolumen. Bei zentralvenöser Indikatorapplikation und infradiaphragmal gelegener aortaler Messung entspricht das Verteilungsvolumen des Farbstoffes dem intrathorakalen Blutvolumen (Gleichung 3).

(Gleichung 3)  $ITBV = HZV \cdot mtt_{ICGAorta}$

Analog dazu lässt sich das intrathorakale Kälteverteilungsvolumen berechnen, wenn zuvor anhand der Verdünnungskurve des Indikators Kälte dessen mittlere Durchgangszeit ( $mtt_{KälteAorta}$ ) bestimmt wurde (Gleichung 4). Es entspricht dem intrathorakalen Thermovolumen (ITTV).

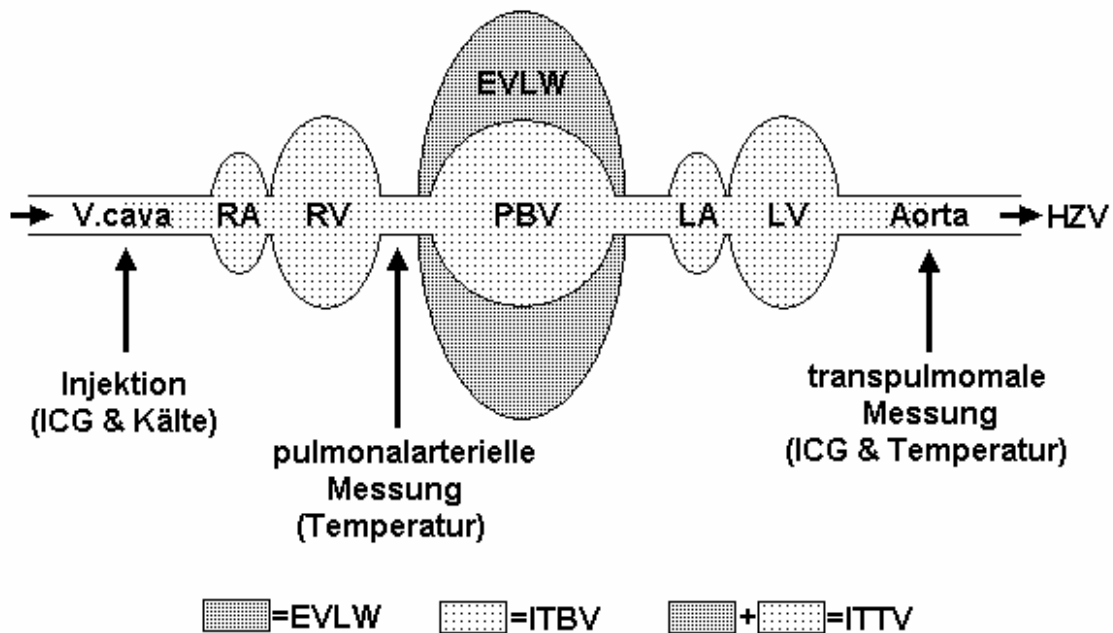
(Gleichung 4)  $ITTV = HZV \cdot mtt_{KälteAorta}$

Das intrathorakale Thermovolumen beinhaltet durch die Konvektions- und Diffusionseigenschaften des Indikators Kälte auch anteilig gefäßangrenzende Gewebe mit hohem Wassergehalt. Deren Wärmekapazität ist durch den erhöhten Wassergehalt im Vergleich zu trockenen Geweben deutlich gesteigert. Das intrathorakale Thermovolumen setzt sich folglich aus einem intravaskulären und einem extravaskulären Anteil zusammen. Der intravaskuläre Anteil entspricht dem ITBV. Der extravaskuläre Anteil beinhaltet die gefäßangrenzenden feuchten Gewebeanteile. Da durch das Kapillarnetz annähernd das gesamte Lungengewebe für den Indikator erreichbar ist, kann dieser Anteil zur Quantifizierung des Wassergehaltes in der Lunge verwendet werden. Der extravaskuläre Anteil des ITTV lässt sich aus der Differenz zwischen dem ITTV und dem ITBV berechnen und entspricht in der Praxis dem extravaskulären Lungenwasser (Gleichung 5).



(Gleichung 5)  $EVLW = ITTV - ITBV$

Den Zusammenhang zwischen den einzelnen Volumina und Messgrößen verdeutlicht die nachfolgende Abbildung (Abb. 3).



**Abb. 3:** Schematische Darstellung der intrathorakalen Zirkulation. RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, PBV = pulmonales Blutvolumen, HZV = Herzzeitvolumen, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser, ITBV = intrathorakales Blutvolumen, ITTV = intrathorakales Thermovolumen. Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) stellt den zusätzlichen extravaskulären Verteilungsraum des Indikators Kälte im Vergleich zum Farbstoff Indocyaningrün (ICG) dar:  $EVLW = ITTV - ITBV$ .

Im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution ist die Durchführung transpulmonaler Thermo-Farbstoffdilutionsmessungen jedoch sehr zeit- und arbeitsaufwendig und ist mit höheren Kosten verbunden. Es muss eine Farbstofflösung angefertigt werden und es kommen Katheter mit zusätzlich integrierter Fiberoptik zum Einsatz. Aus diesem Grund wurde ein Verfahren entwickelt, mit dem das intrathorakale Blutvolumen und das extravaskuläre Lungenwasser auch aus transpulmonalen Thermodilutionsmessungen bestimmt werden können. Grundlage dieses Verfahrens ist die enge lineare Korrelation

zwischen dem aus der Thermodilutionskurve zu bestimmenden globalen enddiastolischen Volumen (GEDV) und dem intrathorakalem Blutvolumen. Dadurch ist mit der transpulmonalen Thermodilutionsmessung (TD) eine Abschätzung des intrathorakalen Blutvolumens ( $ITBV_{TD}$ ) möglich (Sakka et al. 2000b):

(Gleichung 6) 
$$ITBV_{TD} = (GEDV \cdot a) + b$$

Der spezifische Koeffizient  $a$  und die spezifische Konstante  $b$  sind in der Software der entsprechenden Messgeräte hinterlegt. Analog zur Berechnung des extravaskulären Lungenwassers bei der transpulmonalen Thermo-Farbstoffdilution (Gleichung 5) lässt sich nun auch mit der transpulmonalen Thermodilution das extravaskuläre Lungenwasser ( $EVLW_{TD}$ ) abschätzen:

(Gleichung 7) 
$$EVLW_{TD} = ITTV - ITBV_{TD}$$

Sakka et al. konnten eine sehr gute Korrelation ( $r=0,96$ ,  $p<0,0001$ ) zwischen den  $EVLW$ -Werten aus beiden Dilutionsverfahren (TFD und TD) zeigen (Sakka et al. 2000b).

### 3 Ziele der Arbeit

Für das erweiterte hämodynamische Monitoring stehen neben dem in der Klinik etablierten Verfahren der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmessung auch Systeme zur Verfügung, die auf der transpulmonalen Thermodilution bzw. Thermo-Farbstoffdilutionsmessung beruhen. Die Messung des Herzzeitvolumens basiert dabei auf der zentralvenösen Injektion gekühlter Kochsalz- oder Indocyaningrün-Lösung und aortaler Aufzeichnung der Kälteverdünnungskurve. Dabei verbleibt der Indikator Kälte im Gegensatz zum Farbstoff Indocyaningrün nicht vollständig intravaskulär, sondern verteilt sich über Diffusions- und Konvektionsvorgänge auch in gefäßangrenzenden Geweben, vor allem wenn diese einen erhöhten Wassergehalt aufweisen.

Frühere experimentelle und klinische Studien zeigten, dass die Herzzeitvolumenmessung mittels transpulmonaler Thermodilution im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution ebenfalls verlässliche Ergebnisse liefert (Böck et al. 1989, Sakka et al. 1999b).

Im Gegensatz zur pulmonalarteriellen Thermodilution, wo die Verdünnungskurve des Indikators Kälte sofort in der Pulmonalarterie gemessen wird, könnten sich bei der transpulmonalen Thermodilutionsmessung durch die zusätzliche Passage der Lungenstrombahn allerdings mögliche störende Einflüsse auf die Genauigkeit der Herzzeitvolumenmessung ergeben (Hofmann et al. 2005, Michard et al. 2005). Vor allem bei Patienten mit Lungenödem wird vermutet, dass es durch die größeren Mengen extravaskulären Lungenwassers und der damit einhergehenden Zunahme des Kälteverteilungsvolumens zu einem Verlust des Indikators Kälte in den Lungen führen könnte. Dies würde bedeuten, dass das mit transpulmonaler Thermodilution bestimmte Herzzeitvolumen gegenüber der pulmonalarteriellen Herzzeitvolumenmessung überschätzt werden könnte.

Ziel dieser Arbeit ist es, diese Vermutung anhand klinischer Daten zu prüfen, indem der Einfluss des extravaskulären Lungenwassers auf die Genauigkeit der transpulmonalen Herzzeitvolumenmessung bei kritisch kranken Patienten untersucht wird.

## 4 Patienten und Methoden

### 4.1 Patienten

Mit Zustimmung der Ethikkommission wurden die Daten von insgesamt 57 kritisch kranken Patienten erfasst, die auf der Intensivtherapiestation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt wurden.

Es handelt sich dabei um 38 Männer und 19 Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahre (im Mittel  $56 \pm 15$  Jahre). Sie wurden aufgrund von Sepsis oder multiplen Organversagen ( $n=23$ ), ARDS ( $n=17$ ), Polytrauma ( $n=6$ ) und postoperativ ( $n=11$ ) mittels transpulmonaler Thermo-Farbstoffdilution und Pulmonalarterienkatheter kreislaufüberwacht. Der SAPS II betrug  $42 \pm 13$  (Le Gall et al. 1993).

In die Studie wurden nur kritisch kranke Patienten einbezogen, bei denen beide Systeme (TFD und PA) zur erweiterten hämodynamischen Kreislaufüberwachung eingesetzt wurden. Die Indikation zum Einsatz beider Verfahren wurde gestellt, wenn die Informationen nur eines der beiden Systeme nicht für eine optimale Therapie ausreichten, z.B. bei fehlender Möglichkeit der EVLW-Messung bei Patienten mit bereits platziertem Pulmonalarterienkatheter.

Im Mittel betrug die Dauer des erweiterten hämodynamischen Monitorings mit pulmonalarterieller und transpulmonaler Indikator dilution  $6 \pm 3$  Tage (Wertebereich 2-17 Tage).

### 4.2 Methoden und Datengewinnung

Alle Patienten waren hämodynamisch stabilisiert, maschinell beatmet und sediert. Jeder Patient war mit einem pulmonalarteriellen Katheter versorgt (Edwards Swan Ganz CCO/SvO<sub>2</sub>, Model 744H 7.5 F, Baxter Healthcare, Irvine, USA) und erhielt zusätzlich einen fiberoptischen Thermistorkatheter (Pulsiocath 4F, PV 2024L, Pulsion Medical Systems, München), der über eine 5-F-Femoralarterienschleuse

in der infradiaphragmalen Aorta platziert wurde. Beide Katheter wurden an das gleiche Computersystem angeschlossen (COLD-Z021, Pulsion Medical Systems, München). Für jede Messung wurden 15-17ml einer 2%-igen gekühlten (4-6°C) Indocyaningrün-Lösung zentralvenös injiziert. Die Injektionen erfolgten manuell und atemzyklusunabhängig.

In insgesamt 572 Messreihen wurden jeweils drei Herzzeitvolumenmessungen mit beiden Kathetern simultan und mit dem gleichen Indikatorbolus durchgeführt. Außerdem wurde in jeder Messung aus den aortal aufgezeichneten Farbstoff-Dilutionskurven das extravaskuläre Lungenwasser bestimmt. Die Ergebnisse aus den drei Messungen wurden anschließend gemittelt und zur statistischen Analyse herangezogen.

### 4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Fragestellung erfolgte retrospektiv. Zum besseren interindividuellen Vergleich sind in allgemein üblicher Weise das Herzzeitvolumen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche als Herzindex ( $HI = \text{HZV pro m}^2 \text{ Körperoberfläche}$ ) und das extravaskuläre Lungenwasser bezogen auf das Körpergewicht als extravaskulärer Lungenwasserindex ( $EVLWI = \text{EVLW pro kg Körpergewicht}$ ) angegeben.

Um den Einfluss des extravaskulären Lungenwassers auf die transpulmonale Herzzeitvolumenmessung zu untersuchen, erfolgte der Vergleich mit den Messergebnissen aus der pulmonalarteriellen Thermodilution. Diese gilt als klinischer Goldstandard für die Herzzeitvolumenmessung (Zink und Graf 2001).

Im Detail wurden die Differenzen der Herzindices aus pulmonalarterieller Thermodilution ( $HI_{PA}$ ) und transpulmonaler Thermodilution ( $HI_{TD}$ ) berechnet und mit dem extravaskulären Lungenwasserindex korreliert, der zeitgleich mittels transpulmonaler Thermo-Farbstoffdilution bestimmt wurde ( $EVLWI_{TFD}$ ).

Neben der Auswertung aller 572 Messreihen erfolgte außerdem die Analyse der nur jeweils ersten Messreihe eines jeden Patienten ( $n=57$ ), um einen Einfluss durch eine ungleiche Anzahl von Messreihen pro Patienten auszuschließen.

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2000 für Windows anonymisiert erfasst und verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte anhand linearer Regressionsanalysen mit SPSS für Windows 12.0.

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 5 Ergebnisse

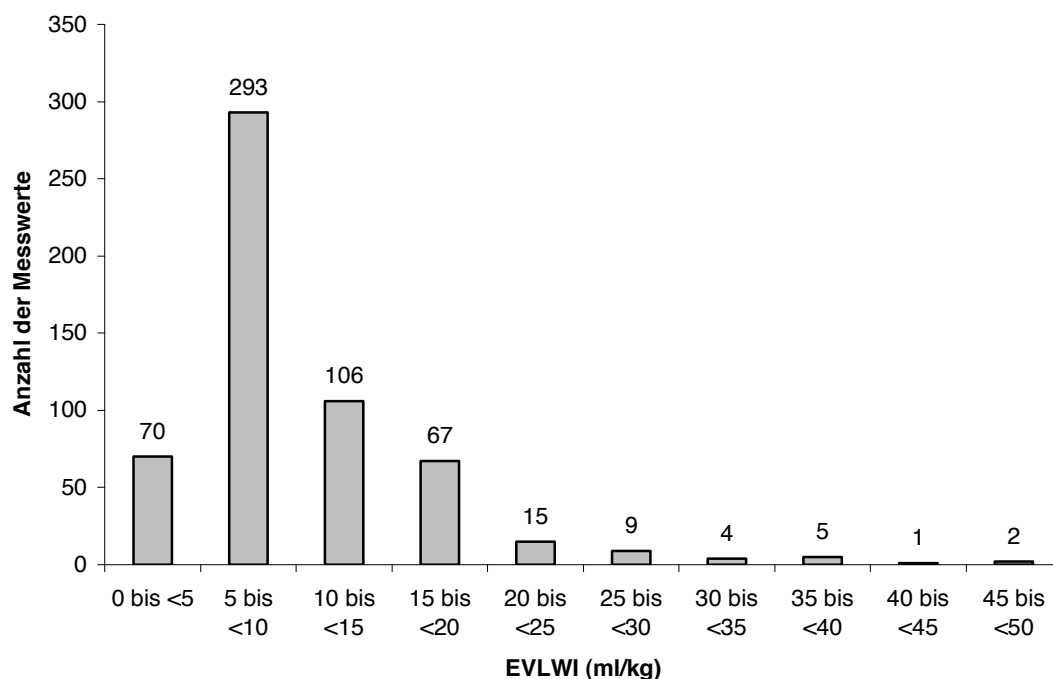
### 5.1 Statistische Analyse aller 572 Messreihen

Die Auswertung aller 572 Messreihen (4-34 pro Patient) ergab für  $HI_{PA}$  2,2-9,1 ( $4,4 \pm 1,2$ ) l/min/m<sup>2</sup> und für  $HI_{TD}$  1,5-8,7 ( $4,6 \pm 1,2$ ) l/min/m<sup>2</sup>. Dementsprechend betrug die mittlere Differenz zwischen  $HI_{PA}$  und  $HI_{TD}$   $-0,2 \pm 0,8$  l/min/m<sup>2</sup>.  $EVLWI_{TFD}$  wurde mit Werten zwischen 0,0-46,6 ( $10,1 \pm 6,5$ ) ml/kg berechnet. Eine zusammenfassende Übersicht über die Messergebnisse gibt Tabelle 1 (Tab. 1).

Die Verteilung der gemessenen  $EVLWI$ -Werte im Wertebereich (0,0-46,6 ml/kg) veranschaulicht Abbildung 4 (Abb. 4). Hierbei wurden die Messergebnisse bezüglich der Höhe des extravaskulären Lungenwasserindex gruppiert. Es wird ersichtlich dass nur wenig Messergebnisse  $\geq 30$  ml/kg in die Analyse einfließen.

	<b>EVLWI<sub>TFD</sub></b> <b>(ml/kg)</b>	<b>HI<sub>PA</sub> (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b>HI<sub>TD</sub> (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b>HI<sub>PA</sub> - HI<sub>TD</sub></b> <b>(l/min/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Minimum</b>	0,0	2,2	1,5	-3,4
<b>Maximum</b>	46,6	9,1	8,7	3,4
<b>Mittelwert</b>	10,1	4,4	4,6	-0,2
<b>Standardabweichung</b>	6,5	1,2	1,2	0,8

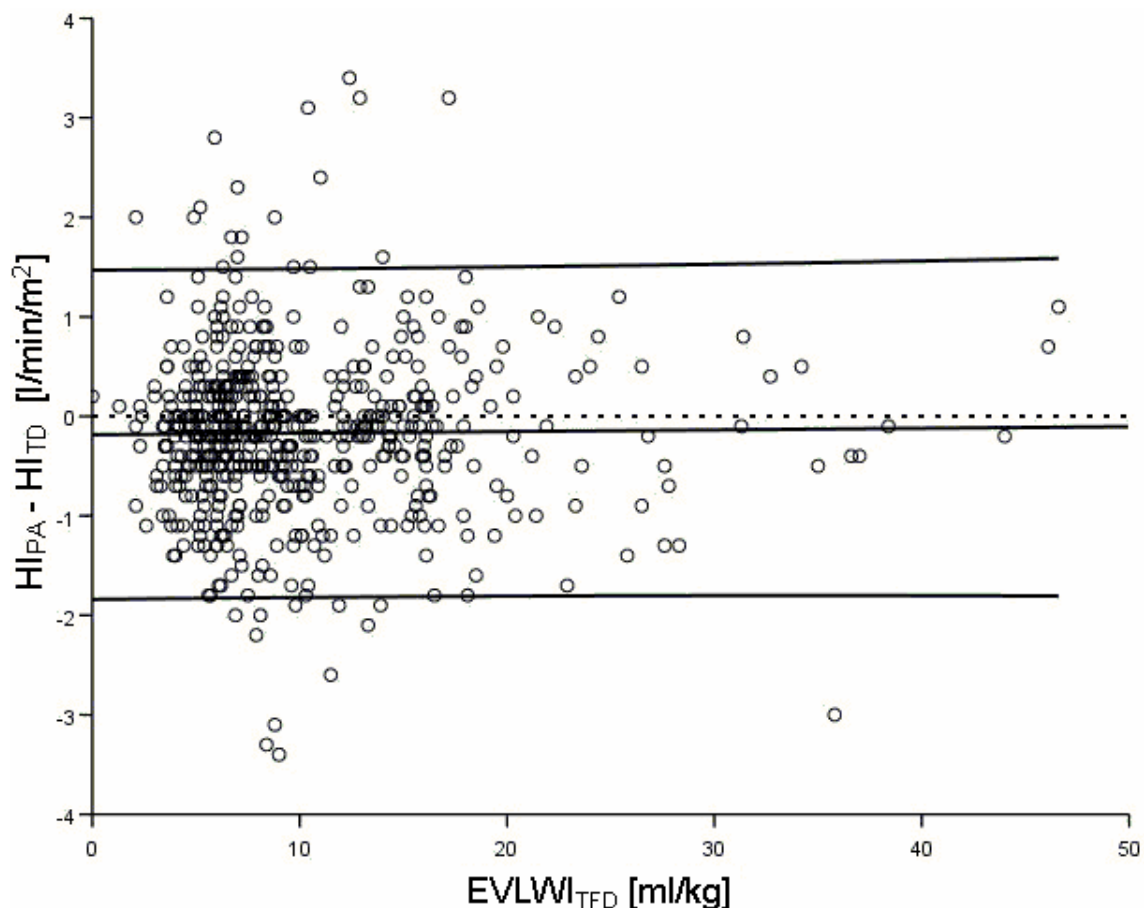
**Tab. 1:** Übersicht über den Wertebereich, Mittelwert und Standardabweichung für den extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI<sub>TFD</sub>), den pulmonalarteriell bestimmten Herzindex (HI<sub>PA</sub>), den transpulmonal ermittelten Herzindex (HI<sub>TD</sub>) sowie die Differenz aus beiden Herzindices (HI<sub>PA</sub> - HI<sub>TD</sub>) bei der Auswertung aller 572 Messreihen.



**Abb. 4:** Verteilung aller gemessenen EVLWI-Werte (n=572) im Wertebereich (0,0-46,6 ml/kg). Die einzelnen Messwerte wurden hierfür nach der Höhe des extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) zu Gruppen zusammengefasst.

In der linearen Regressionsanalyse zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen  $EVLWI_{TFD}$  und den Herzindex-Differenzen aus pulmonalarterieller und transpulmonaler Thermodilution:  $HI_{PA} - HI_{TD} = 0,002 \times EVLWI_{TFD} - 0,19$  ( $r=0,01$ ,  $p=0,76$ ) (Abb. 5).

Der Quotient aus den Mittelwerten von  $HI_{TD}$  und  $HI_{PA}$  ist 1,04. Es liegt demnach seitens der transpulmonalen Thermodilution eine Überschätzung der Herzindices von im Mittel 4% vor. Anhand der Regressionsgeraden wird ersichtlich, dass diese Überschätzung über den gesamten Wertebereich des extravaskulären Lungenwasserindex annähernd konstant bleibt (Abb. 5).



**Abb. 5:** Lineare Regressionsanalyse zwischen den Herzindexdifferenzen aus pulmonalarterieller und transpulmonaler Messung ( $HI_{PA} - HI_{TD}$ ) und den mittels transpulmonaler Thermofarbstoffdilution ermittelten extravaskulären Lungenwasserindices ( $EVLWI_{TFD}$ ):  $r=0,01$ ,  $p=0,76$ . Insgesamt erfolgten 572 Messungen bei 57 kritisch kranken Patienten. Die mittlere Linie ist die Regressionsgerade, die beiden äußeren Linien markieren die 95%-Konfidenzintervalle.



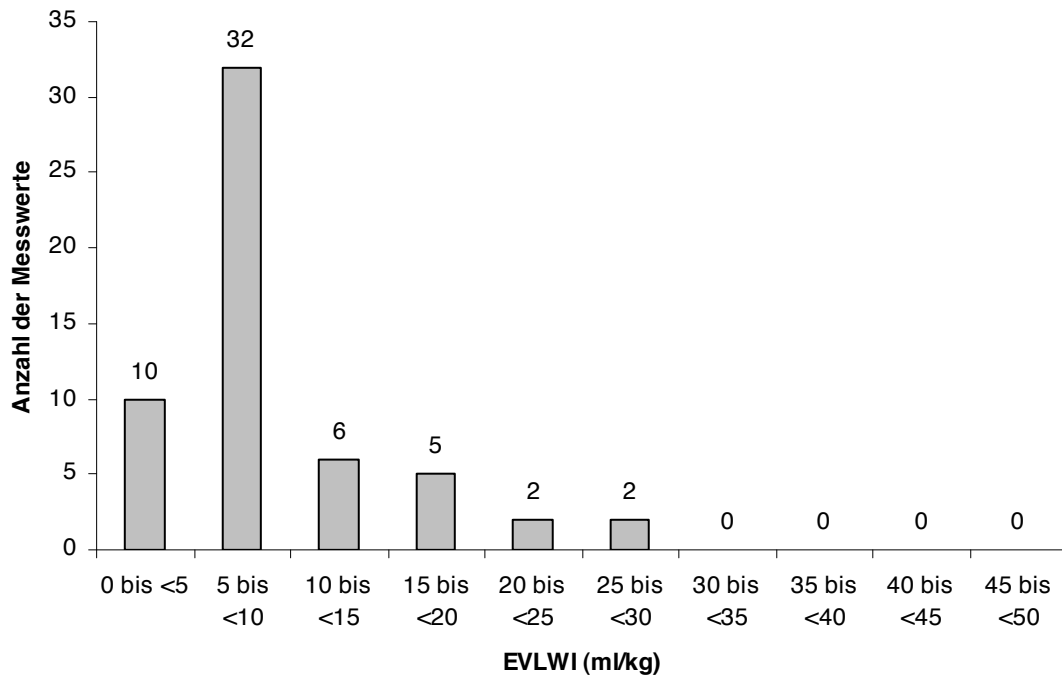
## 5.2 Statistische Analyse der nur jeweils ersten Messreihe

Die statistische Analyse von jeweils nur der ersten Messreihe eines jeden Patienten (n=57) ergab für  $HI_{PA}$  2,6-7,8 ( $4,4 \pm 1,2$ ) l/min/m<sup>2</sup> und für  $HI_{TD}$  2,3-8,4 ( $4,7 \pm 1,3$ ) l/min/m<sup>2</sup>. Die mittlere Differenz zwischen  $HI_{PA}$  und  $HI_{TD}$  betrug dementsprechend  $-0,2 \pm 0,8$  l/min/m<sup>2</sup>.  $EVLWI_{TFD}$  wurde mit Werten zwischen 2,1-27,6 ( $9,1 \pm 5,8$ ) ml/kg berechnet. Eine zusammenfassende Übersicht über die Messergebnisse gibt Tabelle 2 (Tab. 2).

Zur graphischen Darstellung der Verteilung der gemessenen  $EVLWI$ -Werte im Wertebereich (2,1-27,6 ml/kg) wurden die Messergebnisse bezüglich der Höhe des extravaskulären Lungenwasserindex gruppiert (Abb. 6). Für Lungenwasserindices  $\geq 30$  ml/kg liegen keine Daten vor.

	<b><math>EVLWI_{TFD}</math> (ml/kg)</b>	<b><math>HI_{PA}</math> (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b><math>HI_{TD}</math> (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b><math>HI_{PA} - HI_{TD}</math> (l/min/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Minimum</b>	2,1	2,6	2,3	-1,8
<b>Maximum</b>	27,6	7,8	8,4	3,2
<b>Mittelwert</b>	9,1	4,4	4,7	-0,2
<b>Standardabweichung</b>	5,8	1,2	1,3	0,8

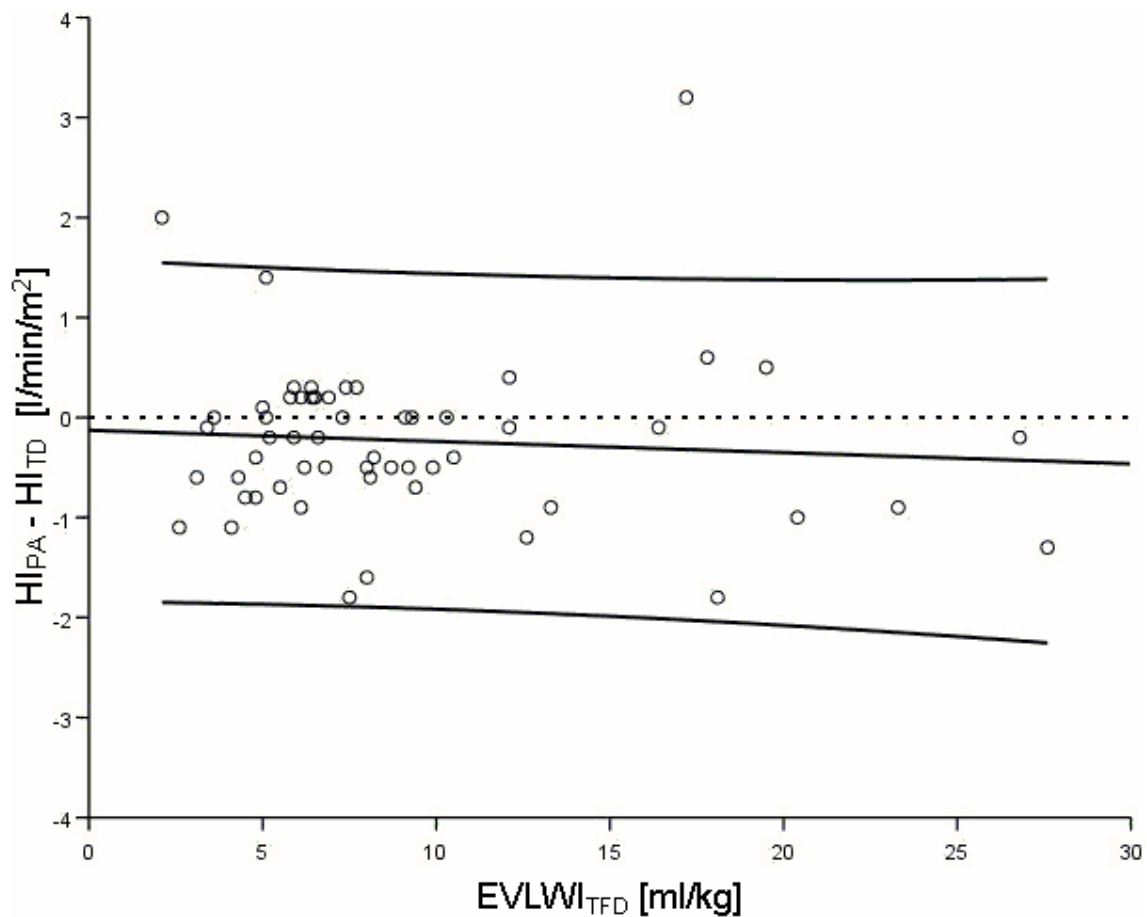
**Tab. 2:** Übersicht über den Wertebereich, Mittelwert und Standardabweichung für den extravaskulären Lungenwasserindex ( $EVLWI_{TFD}$ ), den pulmonalarteriell bestimmten Herzindex ( $HI_{PA}$ ), den transpulmonal ermittelten Herzindex ( $HI_{TD}$ ) sowie die Differenz aus beiden Herzindices ( $HI_{PA} - HI_{TD}$ ) bei der Auswertung der nur jeweils ersten Messreihe eines jeden Patienten (n=57).



**Abb. 6:** Verteilung der EVLWI-Werte aus der jeweils ersten Messreihe eines jeden Patienten (n=57) im Wertebereich (2,1-27,6 ml/kg). Die einzelnen Messwerte wurden hierfür nach der Höhe des extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) zu Gruppen zusammengefasst.

Die Analyse der jeweils nur ersten Messreihe eines jeden Patienten ergab ebenfalls keine Korrelation zwischen dem extravaskulären Lungenwasserindex und den Herzindexdifferenzen:  $HI_{PA} - HI_{TD} = -0,01 \times EVLWI_{TFD} - 0,13$  ( $r=0,08$ ,  $p=0,56$ ). Die Regressionsgerade ist in Abbildung 7 dargestellt (Abb. 7).

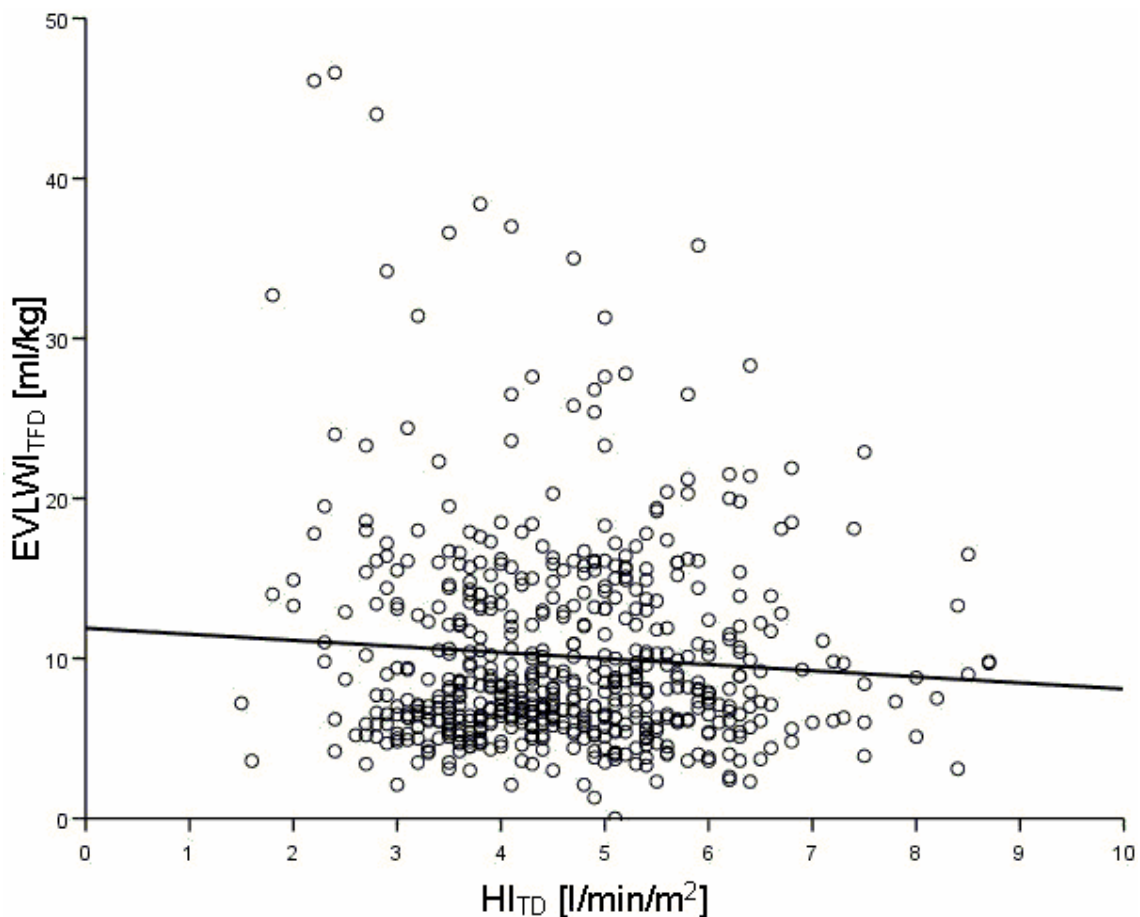
Der Quotient aus den Mittelwerten von  $HI_{TD}$  und  $HI_{PA}$  ist 1,07. Es liegt demnach seitens der transpulmonalen Thermodilution eine Überschätzung der Herzindices von im Mittel 7% vor. Am Verlauf der Regressionsgerade wird ersichtlich, dass vor allem bei höheren EVLWI-Werten eine gering zunehmende Überschätzung des transpulmonal bestimmten Herzzeitvolumens gegenüber der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmessung vorliegt (Abb. 7). Anzumerken ist jedoch, dass gerade in diesem Bereich ( $EVLWI \geq 15$  ml/kg) nur wenige Daten zur statistischen Analyse vorlagen.



**Abb. 7:** Lineare Regressionsanalyse zwischen den Herzindexdifferenzen aus pulmonalarterieller und transpulmonaler Messung ( $HI_{PA} - HI_{TD}$ ) und den mittels transpulmonaler Thermo-Farbstoffdilution ermittelten extravaskulären Lungenwasserindices ( $EVLWI_{TFD}$ ):  $r=0,08$ ,  $p=0,56$ . Hier wurden nur die Ergebnisse der jeweils ersten Messreihe jedes Patienten ( $n=57$ ) zur Analyse herangezogen. Die mittlere Linie ist die Regressionsgerade, die beiden äußeren Linien markieren die 95%-Konfidenzintervalle.

### 5.3 Korrelation zwischen Herzindex und extravaskulärem Lungenwasser

Um einen Einfluss des Herzzeitvolumens auf das Ausmaß des extravaskulären Lungenwassers zu untersuchen wurde eine lineare Regressionsanalyse zwischen dem extravaskulären Lungenwasserindex ( $EVLWI_{TFD}$ ) und dem mittels transpulmonaler Thermodilution bestimmten Herzindex ( $HI_{TD}$ ) für alle 572 Messreihen durchgeführt:  $n=572$ ,  $r=0,07$ ,  $p=0,08$  (Abb. 8). Wenn wiederum nur die erste Messreihe pro Patient berücksichtigt wird, gilt:  $n=57$ ,  $r=0,03$ ,  $p=0,85$ . In beiden Regressionsanalysen zeigte sich demnach keine signifikante Korrelation zwischen  $HI_{TD}$  und  $EVLWI_{TFD}$ .



**Abb. 8:** Lineare Regressionsanalyse zwischen dem durch transpulmonale Thermodilution ermittelten Herzindex ( $HI_{TD}$ ) und dem mittels transpulmonaler Thermofarbstoffdilution bestimmten extravaskulären Lungenwasserindex ( $EVLWI_{TFD}$ ):  $r=0,07$ ,  $p=0,08$ . Es wurden 572 Messreihen bei 57 kritisch kranken Patienten ausgewertet.

## 6 Diskussion

In der Therapie kritisch kranker Patienten ist die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines ausreichenden Sauerstoffangebots an die einzelnen Organe eine wesentliche Aufgabe. Hierzu bedarf es neben der Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung häufig auch der Optimierung des Volumenstatus. Bei vielen kritisch kranken Patienten besteht jedoch aufgrund des so genannten *capillary leakage syndrome* mit gesteigerter Kapillarpermeabilität das Risiko der Induktion eines Lungenödems (Hill et al. 1980, Lewis et al. 1979). Dadurch wird die Volumentherapie oftmals zum Balanceakt zwischen ausreichender regionaler Organperfusion und Vermeidung eines Lungenödems. Als wichtige Orientierungshilfe zur Einschätzung der aktuellen Kreislagsituation dient hierzu unter anderem die bettseitige Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels erweitertem hämodynamischem Monitorings.

Hierzu wird bis heute vielfach der Pulmonalarterienkatheter eingesetzt und das Herzzeitvolumen durch pulmonalarterielle Thermodilutionsmessung bestimmt (Swan et al. 1970). Dieses Verfahren gilt als Goldstandard für die Herzzeitvolumenmessung (Zink und Graf 2001). Jedoch wird sein Einsatz mittlerweile kontrovers diskutiert (Sakka et al. 2000a). Gründe hierfür sind die potentiellen Komplikationen bei der Applikation und dem Verweilen im rechten Herzen, aber auch der fehlende Nachweis eines Vorteils des Pulmonalarterienkatheters in Bezug auf die Prognose kritisch kranker Patienten (Connors et al. 1996, Polanczyk et al. 2001, Zink und Graf 2001).

Als weniger invasive Alternative zur bettseitigen Herzzeitvolumenmessung bietet sich die transpulmonale Indikatordilution an. Mit diesem Verfahren können neben dem Herzzeitvolumen u.a. auch das extravaskuläre Lungenwasser, das globale enddiastolische Volumen und das intrathorakale Blutvolumen bestimmt werden. Das extravaskuläre Lungenwasser lässt Rückschlüsse auf das Vorliegen und Ausmaß eines Lungenödems zu (Gödjé et al. 1998, Kisch et al. 1995). Das globale enddiastolische Volumen und das intrathorakale Blutvolumen haben sich als wesentlich sensitivere und spezifischere Vorlast-Indikatoren erwiesen als der zentrale Venendruck und der mittels Pulmonalarterienkatheter bestimmte

pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOD) (Gödje et al. 1998, Lichtwarck-Aschoff et al. 1992, Sakka et al. 1999a). Die Verdünnungskurve des Indikators Kälte wird hierbei nach zentralvenöser Injektion jedoch nicht sofort in der Pulmonalarterie gemessen, sondern erst in der Aorta descendens, nachdem der Indikator auch die Lungenstrombahn und das linke Herz passiert hat.

Dass die Herzzeitvolumenmessung mittels transpulmonaler Thermodilution im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution gut korreliert, konnten klinische Studien u.a. von Böck et al. (48 Patienten, 804 simultane Messungen,  $r=0,94$  und  $p<0,001$ ) und Sakka et al. (37 Patienten, 449 simultane Messungen,  $r=0,97$  und  $p<0,0001$ ) nachweisen (Böck et al. 1989, Sakka et al. 1999b). Allerdings zeigten diese und auch weitere Studien eine Überschätzung des transpulmonal gemessenen Herzzeitvolumens von 5-10% gegenüber der pulmonalarteriellen Thermodilution. Auch in der vorliegenden Arbeit ist eine geringe Überschätzung der transpulmonal bestimmten Herzindices von 4% (bzw. 7% in der Subgruppenanalyse) nachweislich (siehe Seite 24 Abb. 5, Seite 26 Abb. 7).

Als mögliche Ursache für diese Überschätzung wird ein Indikatorverlust bei der transpulmonalen Thermodilution diskutiert, der vor allem durch die längere Messstrecke und die zusätzliche Passage der Lungenstrombahn bedingt sein könnte. Hosie berichtete bereits 1962 über den Verlust von Kälte an die Gefäßumgebung bei der Thermodilutionsmessung (Hosie 1962). Der Verlust über Austauschvorgänge mit den umliegenden Geweben wäre dabei umso größer, je geringer die Wandstärke der Gefäße und je langsamer der Blutfluss sei. Demnach treten die größten Kälteverluste in Kapillarbetten auf, bezogen auf die transpulmonale Thermodilution also in den Lungen. Ein irreversibler Indikatorverlust führt zur Abnahme der Fläche unter der Thermodilutionskurve mit einer nachfolgenden Überschätzung des Herzzeitvolumens (siehe Seite 11 Gleichung 1).

Böck et al. fanden in der Analyse von 804 gepaarten und simultanen Thermodilutionsmessung bei 48 Patienten einen Indikatorverlust von 7% auf dem Weg von der Pulmonalarterie bis zur distalen Aorta (Böck et al. 1989). Dabei verglichen sie Herzzeitvolumenmessungen mit pulmonalarteriell und femoralarteriell platzierten Thermistor-Kathetern. Genauer betrachtet beziehen

sich die angegebenen 7% Indikatorverlust auf einen mittleren Quotienten von 1,07 aus den femoralarteriellen und pulmonalarteriellen Herzzeitvolumenmessungen.

Auch Lewis et al. verglichen nach dem gleichen Prinzip in 98 simultanen Messungen bei 18 kritisch kranken Patienten pulmonalarterielle und transpulmonale HZV-Thermodilutionsmessungen. Sie beschrieben dabei bei der transpulmonalen Thermodilution einen Indikatorverlust von 9% bis zur femoralarteriellen Detektion (Lewis et al. 1982). In beiden Arbeiten erklären die Autoren also die Überschätzung des Herzzeitvolumens durch die transpulmonale Thermodilution generell mit einem Indikatorverlust.

Der Theorie nach müsste der Indikatorverlust in den Lungen mit steigendem extravaskulärem Lungenwasser zunehmen (Hosie 1962). Denn durch den erhöhten Wassergehalt der Lunge steigt auch die Wärmekapazität des Gewebes und erleichtert somit die Diffusion des Indikators Kälte aus den Kapillaren. Im Lungenödem ist das Kälteverteilungsvolumen also wesentlich größer und man könnte annehmen, dass die Indikatorverluste durch die vergrößerte Kontaktfläche des Indikators mit den umgebenden Geweben steigen. Dies würde bedeuten, dass die Überschätzung des Herzzeitvolumens durch die transpulmonale Thermodilutionsmessung bei vorliegendem Lungenödem im Vergleich zur pulmonalarteriellen Messung zunimmt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese Annahme jedoch nicht. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem extravaskulären Lungenwasser und den Herzindex-Differenzen aus der pulmonalarteriellen und der transpulmonalen Thermodilution gezeigt werden. Im EVLWI-Bereich von 0 bis 46,6 ml/kg KG blieben die Herzindex-Differenzen stabil und ergaben eine konstant geringe Überschätzung von zirka 4% durch die transpulmonale Thermodilution. Auch bei der Analyse der jeweils nur ersten Messreihe pro Patienten fand sich im EVLWI-Bereich zwischen 2,1 und 27,6 ml/kg KG keine signifikante Korrelation.

Zöllner et al. führten in ihrer Arbeit an 18 Patienten mit schwerem Lungenversagen (ARDS) ebenfalls simultan pulmonalarterielle und transpulmonale Herzzeitvolumenmessungen durch (Zöllner et al. 1998). Außerdem wurde mittels Doppelindikatortechnik (Kälte und Indocyaningrün) das extravaskuläre

Lungenwasser bestimmt. Dabei war das extravaskuläre Lungenwasser im Mittel mit 1625 ml (403–3266 ml) entsprechend der Grundkrankheit deutlich erhöht. Bei der Analyse von 160 Messwertpaaren zeigte die mittlere Differenz der pulmonalarteriellen und transpulmonalen Herzzeitvolumina ebenfalls keine Abhängigkeit vom extravaskulären Lungenwasser.

Überraschenderweise zeigen Böck et al. eine schwache indirekte Korrelation ( $r=-0,23$ ,  $p<0,001$ ) zwischen dem angenommenen Indikatorverlust und dem extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI-Bereich zwischen 1,9-27,5 ml/kg) (Böck et al. 1989). Zum Beispiel zeigte sich bei einem hohen EVLWI ( $>15$  ml/kg) ein Indikatorverlust von nur 1,5%, während bei einem EVLWI von  $<5$  ml/kg durchschnittlich 11% der Kälte verloren gingen.

Bereits 1971 untersuchten Arfors et al. an Hunden einen potentiellen Indikatorverlust in der Lungenstrombahn (Arfors et al. 1971). Hierzu applizierten sie Kochsalzlösung zum einen in die Pulmonalarterie und zum anderen in den linken Vorhof und führten anschließend Thermodilutionsmessungen in der Aorta ascendens durch. Dabei war keinerlei Indikatorverlust nachweislich, auch bei deutlich reduzierten Herzzeitvolumina, durch die die Diffusionsvorgänge deutlich erleichtert werden (Hosie 1962).

Pavek et al. zeigten anhand eines Tierversuchs mit Hunden, dass der Quotient der Herzzeitvolumina bei Thermodilutionsmessungen im Aortenbogen nach rechts- und linksatrialer Indikatorinjektion auch bei bestehendem Lungenödem annähernd 1,0 betrug (Pavek et al. 1973). Sie schlussfolgerten daraus, dass der Indikatorverlust in ödematösen Lungen größtenteils reversibel ist. Weiterhin diskutierten sie eine Kompensation durch die frühe Rezirkulation des Indikators und spekulierten, dass geringes extravaskuläres Lungenwasser mit geringem Herzzeitvolumen assoziiert ist und umgekehrt. In der vorliegenden Studie konnte allerdings keine Korrelation zwischen dem extravaskulären Lungenwasserindex und dem transpulmonal gemessenen Herzzeitvolumen gezeigt werden.

Es ist dementsprechend zu diskutieren, ob es sich bei der transpulmonalen Thermodilution um einen reversiblen Indikatorverlust handelt. Nachdem die Kältewelle das Kapillarbett der Lunge passiert hat, wird das nachfolgende wärmere Blut durch die zuvor an die Umgebung abgegebene Kälte wiederum gekühlt (Böck et al. 1989). Dies spiegelt sich vor allem in der Veränderung der



Thermodilutionskurve beim Lungenödem wider. Der initiale Konzentrations-Peak wird deutlich gedämpft und der nachfolgende typischerweise monoexponentielle Abfall der Indikatorkonzentration wird durch die Rezirkulation der Kälte abgeflacht und verbreitert (Hosie 1962, Pavek et al. 1973).

Ein irreversibler Verlust des Indikators Kälte in den Lungen durch Austausch mit der Alveolarluft erscheint aufgrund der äußerst geringen Wärmekapazität der Luft vernachlässigbar klein. Rubenstein et al. konnten bei Patienten selbst unter maximaler Hyperventilation sowie 5°C kalter Atemluft keinen Effekt auf die Bluttemperatur in den Lungenkapillaren nachweisen (Rubenstein et al. 1960). Bedeutende irreversible Indikatorverluste können bei der transpulmonalen Thermodilution jedoch durch intrathorakale Pathologien auftreten. Breukers und Jansen berichteten von relevanten Indikatorverlusten bei starker intrathorakaler Blutung und intrathorakalen Gefäßanomalien (Breukers und Jansen 2004).

Ein anderer Ansatz zur Erklärung der Differenzen zwischen pulmonalarteriellen und transpulmonalen HZV-Messungen ist die kurzzeitige Herzfrequenzsenkung durch vorübergehende Kühlung des Sinusknotens nach zentralvenöser Injektion der gekühlten Kochsalz- bzw. Indocyaningrün-Lösung. Folglich kommt es zu einer kurzfristigen Abnahme des Herzzeitvolumens. Dies beeinflusst das pulmonalarteriell gemessene Herzzeitvolumen - das normalerweise innerhalb von 3-6 Sekunden bestimmt wird - wesentlich mehr als die transpulmonale Herzzeitvolumenmessung. Denn da die transpulmonale Thermodilutionsmessung wesentlich länger dauert, ist die Abhängigkeit von kurzfristigen, physiologischen Herzzeitvolumenänderungen geringer. Eine so kurzzeitig verlangsamte Herzfrequenz kann mit einem bettseitigen Biomonitor nicht erkannt werden, da die Mittelungszeit hierzu mit normalerweise zirka 10 Sekunden viel zu lang ist.

In einer Studie mit 63 Patienten konnten Harris et al. nach Injektion eiskalter Kochsalzlösung über einen Pulmonalarterienkatheter bei 14 Patienten (22%) einen Abnahme der Herzfrequenz von  $\geq 10\%$  dokumentieren (Harris et al. 1985). Bei Vergleichsmessungen mit raumtemperierter Kochsalzlösung fiel die Frequenzsenkung mit im Mittel  $4,4 \pm 1,1\%$  deutlich geringer aus.

In einer Studie an Hunden konnten Nishikawa und Namiki zeigen, dass die kurzfristige Herzfrequenzsenkung hauptsächlich durch die Kühlung des

Sinusknotens erfolgt (Nishikawa und Namiki 1988). Eine Beeinflussung durch Druck auf den Sinusknoten hielten die Autoren anhand ihrer Messergebnisse für unwahrscheinlich.

Im Vergleich der Herzzeitvolumenmessung durch transpulmonale Thermodilution und die Fick-Methode zeigten zwei Studien bei Kindern hingegen eine sehr gute Korrelation ( $r=0,98$  und  $r=0,99$ ) und eine nur minimale HZV-Überschätzung durch die transpulmonale Messung (Bias von  $0,03\pm0,17$  und  $0,03\pm0,24$  l/min) (Pauli et al. 2002, Tibby et al. 1997).

Demnach ist zu diskutieren, ob es sich nicht allein um eine Herzzeitvolumenüberschätzung seitens der transpulmonalen Thermodilution handelt, sondern um eine zumindest anteilige Unterschätzung des Herzzeitvolumens bei der pulmonalarteriellen Messung, die durch die Kühlung des Sinusknotens mit nachfolgender kurzfristiger Herzfrequenzsenkung hervorgerufen wird.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen jedenfalls die Annahme, dass der Indikatorverlust überschätzt wird und sein Einfluss zu gering ist, als dass er in der Klinik relevant werden würde.

Natürlich unterliegt die vorliegende Arbeit gewissen Limitationen. Die Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven Auswertung von Messdaten. Dementsprechend wurde auch kein systematisches Studienprotokoll erstellt. Außerdem erfolgte keine systematische Analyse der Relation zwischen den verschiedenen Variablen.

Wie aus der Analyse der jeweils ersten Messreihe eines jeden Patienten hervorgeht, besteht bei höheren EVLWI-Werten eine geringe Zunahme der Überschätzung der transpulmonal ermittelten Herzindices ( $HI_{TD}$ ) im Vergleich zur pulmonalarteriellen Messung ( $HI_{PA}$ ). Allerdings ist das Ausmaß der Überschätzung klinisch nicht relevant und die Ergebnisse könnten zum Teil durch eine zu geringe Zahl an Messungen bei hohen EVLWI-Werten bedingt sein.

Weiterhin liegt dieser Studie eine sehr heterogene Patientenpopulation zu Grunde. Allerdings waren die Ergebnisse in Hinblick auf den Herzindex und den extravaskulären Lungenwasserindex über diesen klinisch relevanten Bereich stabil.

Nichtsdestotrotz könnten die Ergebnisse dieser Arbeit durch die geringe Zahl an Patienten mit hohen EVLWI-Werten ( $>20$  ml/kg) beeinflusst sein. Zur definitiven Klärung der Fragestellung bedarf es demnach weiterer und größerer Studien.

## 7 Schlussfolgerungen

Die transpulmonale Thermodilution ermöglicht eine einfache und gering invasive bettseitige Bestimmung des Herzzeitvolumens.

Die Übereinstimmung im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution und Verlässlichkeit der Herzzeitvolumenmessung ist dabei unabhängig vom Vorhandensein eines Lungenödems.

Demnach ist der Indikatorverlust als Ursache für die geringe Überschätzung des transpulmonal ermittelten Herzzeitvolumens bisher überschätzt worden, eine zumindest anteilige Unterschätzung des Herzzeitvolumens bei der pulmonalarteriellen Thermodilution durch die kurzfristige Abkühlung des Sinusknotens mit nachfolgender Herzfrequenzsenkung ist zu diskutieren.

## 8 Literaturverzeichnis

- 1 American society of anaesthesiologists task force on pulmonary artery catheterisation. 1993. Practice guidelines for pulmonary artery catheterisation. *Anaesthesiology*, 78:380-394
- 2 Arfors KE, Malmberg P, Pavek K. 1971. Conservation of thermal indicator in lung circulation. *Cardiovasc Res*, 5:530-534
- 3 Baudendistel L, Shields JB, Kaminski DL. 1982. Comparison of double indicator thermodilution measurements of extravascular lung water (EVLW) with radiographic estimation of lung water in trauma patients. *J Trauma*, 22:983–988
- 4 Bongard FS, Matthay M, Mackersie RC, Lewis FR. 1984. Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water. *Surgery*, 96:395-403
- 5 Böck JC, Barker BC, Mackersie RC, Tranbaugh RF. 1989. Cardiac output measurements using femoral artery thermodilution in patients. *J Crit Care*, 4:106–111
- 6 Breukers RB, Jansen JR. 2004. Pulmonary artery thermodilution cardiac output vs. transpulmonary thermodilution cardiac output in two patients with intrathoracic pathology. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48:658–861
- 7 Colmenero-Ruiz M, Fernandez-Mondejar E, Fernandez-Sacristan MA, Rivera-Fernandez R, Vazquez-Mata G. 1997. PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*, 155:964–970

- 8 Connors AF Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. 1996. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. JAMA, 276:889-897
- 9 Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. 1984. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. Crit Care Med, 12:549-553
- 10 Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. 1987. A prospective study of lung water measurement during patient management in an intensive care unit. Am Rev Respir Dis, 136:662-668
- 11 Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993. A new simplified physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. JAMA, 270:2957-2963
- 12 Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B. 1998. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. Eur J Cardiothorac Surg, 13:533–539
- 13 Halperin BD, Feeley TW, Mihm FG, Chiles C, Guthaner DF, Blank NE. 1985. Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults. Chest, 88:649–652
- 14 Harke H. 1999. Indikationen für den Pulmonalkatheter. J A I, 6:49-51
- 15 Harris AP, Miller CF, Beattie C, Rosenfeld GI, Rogers MC. 1985. The slowing of sinus rhythm during thermodilution cardiac output determination and the effect of altering injectate temperature. Anesthesiology, 63:540-541

- 16 Hill SL, Elings VB, Lewis FR. 1980. Changes in lung water and capillary permeability following sepsis and fluid overload. *J Surg Res*, 28:140-150
- 17 Hofmann D, Klein M, Wegscheider K, Sakka SG. 2005. Extended hemodynamic monitoring using transpulmonary thermodilution. Influence of various factors on the accuracy of the estimation of intrathoracic blood volume and extravascular lung water in critically ill patients. *Anaesthesist*, 54:319–326
- 18 Hosie KF. 1962. Thermal-dilution technics. *Circ Res*, 5:491-504
- 19 Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ, Kloek JJ, Versprille A. 1990. An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 16:422-425
- 20 Karakaya D, Baris S, Tür A. 1999. Pulmonary artery catheter-induced right ventricular perforation during coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth*, 82:953
- 21 Kirsch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M, Pfeiffer UJ. 1995. Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system. *Crit Care Med*, 23:885-893
- 22 Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. 1992. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 18:142–147
- 23 Lewis FR, Elings VB, Sturm JA. 1979. Bedside measurement of lung water. *J Surg Res*, 27:250-261
- 24 Lewis FR, Elings VB, Hill SL, Christensen JM. 1982. The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution. *Ann N Y Acad Sci*, 384:394-410

- 25 Michard F, Schachtrupp A, Toens C. 2005. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med*, 33:1243–1247
- 26 Mimoz O, Rauss A, Rekik N, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L. 1994. Pulmonary artery catheterization in critically ill patients: a prospective analysis of outcome changes associated with catheter-prompted changes in therapy. *Crit Care Med*, 22:573-579
- 27 Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. 1992. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis*, 145:990–998
- 28 Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP. 1951. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*, 4:735-746
- 29 Nishikawa T, Namiki A. 1988. Mechanism for slowing of heart rate and associated changes in pulmonary circulation elicited by cold injectate during thermodilution cardiac output determination in dogs. *Anesthesiology*, 68:221-225.
- 30 Pavek K, Lindquist O, Arfors KE. 1973. Validity of Thermodilution method for measurement of cardiac output in pulmonary oedema. *Cardiovasc Res*, 7:419–422
- 31 Pauli C, Fakler U, Genz T, Hennig M, Lorenz HP, Hess J. 2002. Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med*, 28:947-952

- 32 Pohl T, Kozieras J, Sakka SG. 2008. Influence of extravascular lung water on transpulmonary thermodilution-derived cardiac output measurement. *Intensive Care Med*, 34:533-537
- 33 Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, Cook EF, Thomas EJ, Marcantonio ER, Mangione CM, Lee TH. 2001. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. An observational study. *JAMA*, 286:309-314
- 34 Rubenstein E, Pardee RC, Eldridge F. 1960. Alveolar-capillary temperature. *J Appl Physiol*, 15:10-12
- 35 Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 1999a. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care*, 14:78–83
- 36 Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 1999b. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 25:843–846
- 37 Sakka SG, Reinhart K, Wegschneider K, Meier-Hellmann A. 2000a. Is the placement of a pulmonary catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14:119-124
- 38 Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 2000b. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, 26:180-187



- 39 Schwuchow J, Greim CA. 2006. Intensivmedizinische Methoden. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 71-74
- 40 Spiegel T v, Wietasch G, Bürsch J, Hoeft A. 1996. HZV-Bestimmung mittels transpulmonaler Thermodilution. Eine Alternative zum Pulmonalkatheter? *Anaesthesist* , 45:1945-1950
- 41 Spiegel T v, Hoeft A. 1998. Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist*, 47:220-228
- 42 Sturm JA. 1990. In: Lewis FR, Pfeiffer UJ, Hrsg. Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 129-139
- 43 Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. 1970. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*, 283:447-451
- 44 Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdoch IA. 1997. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med*, 23:987-991
- 45 Zink W, Graf BM. 2001. Der Pulmonalarterienkatheter. *Anaesthesist*, 50:623-645
- 46 Zöllner C, Briegel J, Kilger E, Haller M. 1998. Retrospektive Analyse von transpulmonal und pulmonalarteriell gemessenem Herzzeitvolumen bei ARDS-Patienten. *Anaesthesist*, 47:912-917

## 9 Anhang

### 9.1 Publikation und Präsentationen

Die vorliegende Arbeit wurde in einem Peer-Review-Prozess im März 2008 in der JCR-Zeitschrift *Intensive Care Medicine* unter dem Originaltitel „Influence of extravascular lung water on transpulmonary thermodilution-derived cardiac output measurement“ publiziert (Pohl et al. 2008). Hauptautor ist der Verfasser dieser Dissertation – Thomas Pohl.

Die Publikation ist unter dem DOI: 10.1007/s00134-007-0916-4 bzw. unter [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com) im Original einsehbar.

Weiterhin wurden die Ergebnisse dieser Studie auf dem Deutschen Anästhesiecongress (DAC) 2007 in Hamburg und auf dem jährlichen Congress der *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) 2007 in Berlin präsentiert. Das hierzu angefertigte Poster ist in verkleinerter Kopie nachfolgend eingebunden.

# Influence of extravascular lung water on transpulmonary thermodilution derived cardiac output measurement

Thomas Pohl\*, Jan Kozieras\*, Samir G. Sakka#

\* Department of Anaesthesiology and Intensiv Care Medicine,  
Friedrich-Schiller-University Jena

# Department of Anaesthesiology and Intensiv Care Medicine,  
Hospital Cologne-Merheim



**INTRODUCTION.** The transpulmonary thermo-dye dilution technique enables assessment of cardiac index (CI) intrathoracic blood volume index (ITBVI) and extravascular lung water index (EVLWI). Experimental and clinical studies found that single transpulmonary thermodilution is sufficiently accurate in assessing these variables. Since the extent of lung edema may influence the reliability of CI measurement by transpulmonary thermodilution due to loss of indicator, we analyzed whether EVLW as derived from transpulmonary thermo-dye dilution has clinically relevant influence on the reliability of CO measurement by transpulmonary thermodilution when compared to pulmonary artery thermodilution in critically ill patients.

**PATIENTS AND METHODS.** With approval by our local ethics committee we retrospectively analyzed data from 57 patients (38 male, 19 female, age 18-79, mean  $56 \pm 15$  years) who for clinical indication were monitored by the transpulmonary double (thermo-dye) dilution technique and a pulmonary artery catheter with the diagnosis sepsis or multiple organ dysfunction ( $n=23$ ), ARDS ( $n=17$ ), multiple trauma ( $n=16$ ) and postoperatively ( $n=1$ ). All patients were mechanically ventilated and had received a femoral artery thermo-fiberoptic and pulmonary artery catheter which were connected to a computer system (COLD-Z021, Pulsion Medical Systems, Germany). In these patients a total number of 572 simultaneous measurements (4-34 per patient) of CO were obtained. For each measurement, 15-17 ml indocyanine green ( $4-6^\circ\text{C}$ ) was injected central venously. Injections were made manually and independently from the respiratory cycle.

**DATA ANALYSIS.** All results are given as mean  $\pm$  standard deviation (median). Statistical analysis was made by using all data ( $n=572$  measurements) and in order to exclude bias by an unequal number of measurements per patient by only using the first simultaneous measurement ( $n=57$ ). A  $p < 0.05$  was defined as statistically significant.

**RESULTS.** By using all data, i.e. 572 measurements ( $4-34$  per patient),  $\text{EVLWI}_{\text{TDD}}$  was between  $0.0-46.6$  ( $10.1 \pm 6.5$ ) ml/kg,  $\text{CI}_{\text{PA}}$   $2.2-9.1$  ( $4.4 \pm 1.2$ ) l/min/m<sup>2</sup>, and  $\text{CI}_{\text{TD}}$   $1.5-8.7$  ( $4.6 \pm 1.2$ ) l/min/m<sup>2</sup>. Accordingly, mean difference between  $\text{CI}_{\text{PA}}$  and  $\text{CI}_{\text{TD}}$  was  $-0.2 \pm 0.8$  l/min/m<sup>2</sup>. There was no correlation between  $\text{EVLWI}_{\text{TDD}}$  and the difference in cardiac index between both techniques:  $\text{CI}_{\text{PA}} - \text{CI}_{\text{TD}} = 0.002 \times \text{EVLWI}_{\text{TDD}} - 0.19$  ( $r=0.01$ ,  $p=0.76$ ) (Figure 1). Results were similar when using only the first simultaneous measurement with both systems ( $n=57$ ). In detail,  $\text{CI}_{\text{PA}} - \text{CI}_{\text{TD}} = -0.01 \times \text{EVLWI}_{\text{TDD}} - 0.13$  ( $r=0.08$ ,  $p=0.56$ ) (Figure 2). In these  $n=57$  measurements,  $\text{EVLWI}_{\text{TDD}}$  was between  $2.1-27.6$  ( $9.1 \pm 5.8$ ) ml/kg,  $\text{CI}_{\text{PA}}$   $2.6-7.8$  ( $4.4 \pm 1.2$ ) l/min/m<sup>2</sup>, and  $\text{CI}_{\text{TD}}$   $2.3-8.4$  ( $4.7 \pm 1.3$ ) l/min/m<sup>2</sup>. Accordingly, mean difference between  $\text{CI}_{\text{PA}}$  and  $\text{CI}_{\text{TD}}$  was  $-0.2 \pm 0.8$  l/min/m<sup>2</sup>.

**CONCLUSION.** Cardiac output can be measured reliably by the transpulmonary thermodilution technique and independently from the extent of extravascular lung water in critically ill patients.

## CORRESPONDENCE.

Jan Kozieras

Department of Anaesthesiology and Intensiv Care Medicine,  
Friedrich-Schiller-University Jena

jankozieras@gmx.net

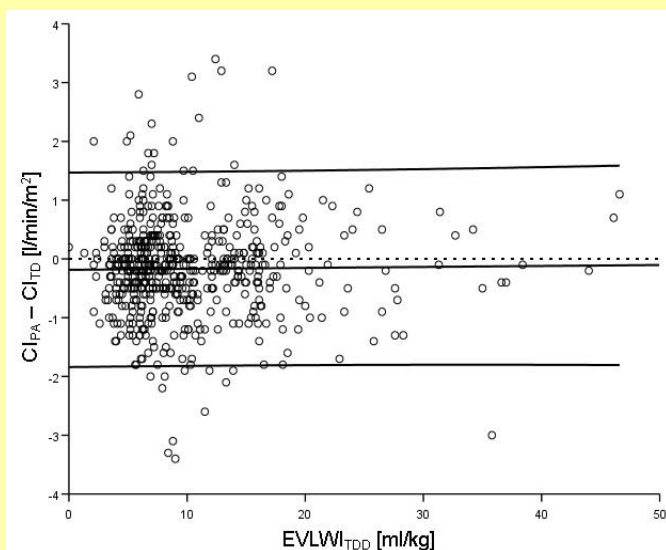


Figure 1.

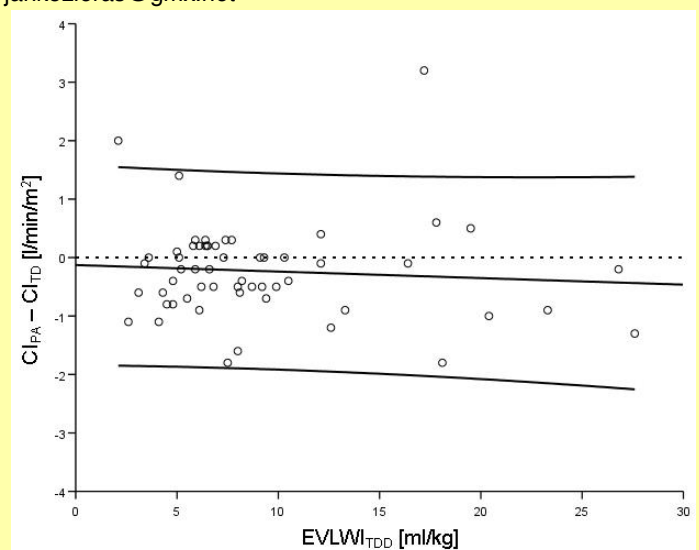


Figure 2.

## 9.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. S. G. Sakka für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit und die tatkräftige Unterstützung bei der Publikation der Ergebnisse.

Auch Herrn Prof. Dr. med. M. Bauer möchte ich dafür danken, dass er die Betreuung dieser Dissertation übernommen hat und mir somit die Promotion an der Universität Jena ermöglicht hat.

Nicht zu vergessen ist Jan Kozieras, denn ohne ihn hätte ich erst gar nicht mit einer Promotion begonnen und so manche Frage wäre ohne ihn offen geblieben.

Es ist sicherlich noch vielen weiteren zu danken. Aber vor allem möchte ich meinen Eltern ein großes Dankeschön aussprechen, die mich immer auf meinem Lebensweg unterstützt und beraten haben.

Und schließlich danke ich meiner Frau Sandra für ihre Liebe, das Verständnis und ihre Geduld mir gegenüber. Sie ist mein Ruhepol und Quelle meiner Motivation.

### 9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Michael Bauer, Herr Prof. Dr. med. Samir G. Sakka und Herr Jan Kozieras,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Plauen, 14.06.2010

Thomas Pohl